

0722630-1

На правах рукописи

ГАЗИЗОВА Веста Владиславовна

**НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ**

02.00.08- Химия элементоорганических соединений

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань 2001

Работа выполнена в лаборатории органической химии имени академика
А.Е.Арбузова Казанского государственного технологического университета.

Научные руководители: заслуженный деятель науки России,
доктор химических наук, профессор В.В. Москва

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор Р.Д. Гареев
доктор химических наук, профессор
В.В. Овчинников

Ведущая организация: Институт органической и физической химии им.
А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН.

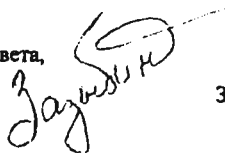
Защита состоится «25» июня 2001 года в 14⁰⁰ часов на заседании
диссертационного Совета К 212.081.04 в Казанском государственном университете
по адресу : г. Казань, ул. Кремлевская, д.18, НИХИ им. А.М.Бутлерова, Бутлеровская
аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского
государственного университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул.
Кремлевская, д. 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан «12» июня 2001 года.

Ученый секретарь диссертационного Совета,
кандидат химических наук



Зазыбин А.Г.

0722630 -1

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
КФУ

0000975823

ИЗДАНИЕ
2014

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Одним из перспективных направлений развития химии фосфорорганических соединений (ФОС) является синтез и изучение свойств фосфорсодержащих производных циклопропана (ФПЦ). Это объясняется тем, что с одной стороны ФОС представляют собой важный класс органической химии и принимают непосредственное участие в процессах жизнедеятельности человека, животных и растений. Они находят также широкое применение в народном хозяйстве благодаря целому комплексу полезных свойств. С другой стороны соединения циклопропана широко распространены в природе и также обладают широким спектром биологической активности. Ряд этих соединений, например, пиретроидные препараты, уже нашли практическое применение в сельском хозяйстве.

На основании вышеизложенного можно предположить, что сочетание в одной молекуле фосфорного и циклопропанового фрагментов приведет к получению соединений с новыми практически полезными свойствами. К настоящему времени ФПЦ представляют собой сравнительно мало изученный класс органических соединений. Главной причиной, сдерживающей развитие химии ФПЦ и их практического использования, является недостаточная разработка методов синтеза этих соединений. В синтезе ФПЦ наиболее широко изучены реакции 1,3-диполярного присоединения диазосоединений к алкенам, менее - реакции присоединения диалогенкарбенов к непредельным фосфорсодержащим соединениям. Совершенно не разработаны методы синтеза полифункциональных циклопропанов, содержащих в своей молекуле кроме фосфорильной группы такие фармакофорные функциональные группы как гидроксигруппа и аминогруппа.

Таким образом, разработка новых методов синтеза ФПЦ и изучение их свойств является актуальной задачей химии ФОС и открывает новые возможности для синтеза соединений, обладающих комплексом практически полезных свойств.

Цель работы. Разработка новых и модификация известных методов синтеза фосфорилированных производных циклопропана.

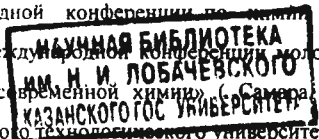
Научная новизна и практическая значимость. В результате проведенных исследований разработаны новые методы синтеза неописанных ранее фосфорилированных производных циклопропана, которые получены либо в результате циклопропанирования в процессе взаимодействия эфиров или амидов фосфорилированных карбоновых кислот с реагентами Гриньяра в присутствии тетраизопропоксититана, либо введением фосфорсодержащих заместителей в функционально замещенные циклопропаны.

Впервые изучены реакции эфиров или амидов фосфорилированной пропионовой кислоты с магнийорганическими соединениями в присутствии титанорганического реагента, приводящие к образованию фосфорилированных циклопропанолов и циклопропиламинов, в которых фосфорильный фрагмент удален от циклопропанового кольца на два метиленовых звена.

Методом восстановительного гидроксикиклопропанирования фосфорилированных терминальных олефинов при их взаимодействии с производными карбоновых кислот и реагентами Гриньяра в присутствии тетраизопропоксититана получены фосфорилированные циклопропанолы и циклопропиламины, в которых атом фосфора непосредственно связан с циклопропановым кольцом или удален от него на одно метиленовое звено, а также бициклический циклопропанол, содержащий атом фосфора во внешнем цикле.

Исследовано взаимодействие п-толилгем-дихлорциклопропилкетона с различными Р-нуклеофильными реагентами, в результате чего было установлено, что с солями фосфористых и фосфонистых кислот исходный циклопропилкетон реагирует с раскрытием кольца, а с самими кислотами - с сохранением циклопропанового кольца, что позволило получить неизвестные ранее фосфорилированные полифункциональные циклопропаны.

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждались и докладывались на Международной конференции памяти академика И.Постовского (Екатеринбург, 1998), XIV Международной конференции по химии фосфора (Цинцинати, Огайо, США, 1998), I Международной конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы современной химии» (Самара, 2000), научных сессиях Казанского государственного технологического университета (Казань, 1999, 2001).



Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 7 публикациях, в том числе 2 статьи в зарубежных журналах «Synlett» и «Phosphor, Sulfur and Silicon», 5 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Работа объемом 142 страницы компьютерного набора, включая 22 рисунка и 7 таблиц, состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитированной литературы, включающего 132 наименования работ отечественных и зарубежных авторов.

В первой главе приведен краткий обзор литературных данных по синтезу фосфорилированных циклопропанов, циклопропанолов и циклопропиламинов.

Во второй главе диссертации обсуждаются собственные результаты исследования, полученные в ходе разработки и усовершенствования методов синтеза фосфорилированных производных циклопропана.

В третьей главе приведены методики синтезов.

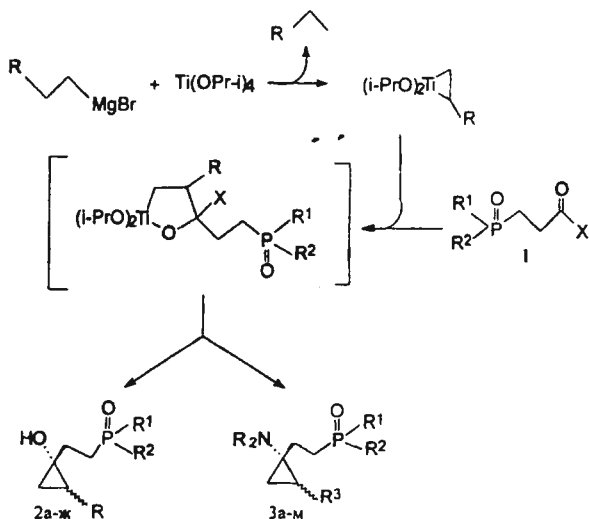
Работа выполнена в 1997 – 2000 г.г. в лаборатории органической химии им. академика А.Е.Арбузова Казанского государственного технологического университета, в лаборатории органической химии Белорусского государственного университета, в лаборатории Института Органической химии Геттингенского университета (Германия) в рамках международной программы INTAS (грант №94-0428).

Автор считает своим приятным долгом выразить благодарность своим научным руководителям - заведующему кафедрой органической химии КГТУ, профессору Москве Виктору Владимировичу и доктору химических наук Павлову Валерию Аркадьевичу за помощь и постоянное внимание к выполняемой работе. Выражаю глубокую благодарность также профессору Куликовичу Олегу Григорьевичу и профессору Армину де Майере, в чьих лабораториях выполнена часть исследований, а также кандидату химических наук Савченко Андрею Ивановичу (Белорусский государственный университет) за неоценимую помощь в выполнении данной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез фосфорилированных циклопропанолов и циклопропиламинов реакцией эфиров или амидов фосфорилированных карбоновых кислот с реагентами Гриньяра в присутствии тетраизопропоксититана.

Для получения циклопропанолов и циклопропиламинов, содержащих фосфорильную функциональную группу, нами была применена реакция Кулинковича. Данный метод представляет собой принципиально новый подход к синтезу фосфорилированных циклопропанов и открывает новые возможности для получения широкого спектра труднодоступных производных циклопропана. Мы исследовали взаимодействие алкилмагницийбромидов с метиловым эфиром и диметиламидом 3-фосфорилпропионовой кислоты (1) в присутствии тетраизопропоксититана. Таким образом, нами были получены 1-замещенные и 1,2-дизамещенные фосфорилированные циклопропанолы (2) и циклопропиламины (3), в которых фосфорильная группа и циклопропановое кольцо разделены двумя метиленовыми звеньями :



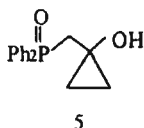
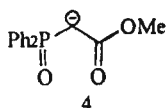
$\text{X} = \text{OCH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2$

	R	R ¹	R ²		R ¹	R ²	R ³
2a	H	Ph	Ph	3a	Ph	Ph	H
2б	H	i-PrO	i-PrO	3б	Ph	Ph	Me
2в	Me	i-PrO	i-PrO	3в	Ph	Ph	CH=CH ₂
2г	Et	i-PrO	i-PrO	3г	Ph	Ph	Ph
2д	H	Ph	i-PrO	3д	MeO	MeO	H
2е	Me	Ph	i-PrO	3е	MeO	MeO	Me
2ж	Et	Ph	i-PrO	3ж	MeO	MeO	CH=CH ₂
				3з	MeO	MeO	Ph
				3и	Ph	MeO	H
				3к	Ph	MeO	Me
				3л	Ph	MeO	Et
				3м(R ₂ N=NBn ₂)	BnO	BnO	H

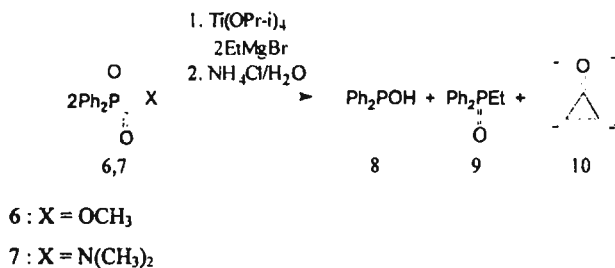
Строение полученных фосфорилированных циклопропанолов (2) и циклопропиламинов (3) подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P и ИК спектроскопии.

Следует отметить, что циклопропиламины (3) более устойчивы и образуются с гораздо большими выходами. При получении 1,2-дизамещенных циклопропиламинов образовывалась смесь стереоизомеров которые были разделены методом колоночной хроматографии и охарактеризованы. Реакции получения 1,2-дизамещенных циклопропанолов (2) протекают стереоспецифично.

Попытки синтезировать фосфорилированные циклопропанолы (5), в которых фосфорильная группа и циклопропановое кольцо разделены только одним метиленовым звеном, из производных дифенилфосфорилуксусной кислоты оказались неудачными. Из реакционной смеси был выделен исходный эфир. Это, очевидно, объясняется тем, что наличие в молекуле двух электроакцепторных групп (фосфорильной и алкоксикарбонильной) повышает кислотность протонов метиленового звена в исходном эфире, что приводит при взаимодействии с магниорганическими соединениями к образованию промежуточного карбаниона (4). При этом карбонильная группа не вовлекается во взаимодействие по выше представленной схеме.



Нами была предпринята попытка осуществить реакцию циклопропанирования с дифенилфосфорилметилформиатом (6) и (дифенилфосфорил)диметилформамидом (7). Однако было установлено, что в ходе данной реакции не происходит образования циклопропанового кольца, а в качестве продуктов реакции образуются дифенилфосфинистая кислота (8), дифенилэтилфосфиноксид (9) и смесь неидентифицируемых нефосфорилированных продуктов, которые очевидно являются продуктами разложения крайне нестабильного циклопропанона (10).



Образование в ходе реакции двух различных фосфорсодержащих соединений свидетельствует о том, что карбонильная и фосфорильная группы подвергаются нуклеофильной атаке, сопровождающейся разрывом P-C связи. Подобный разрыв P-C-связи наблюдается при воздействии нуклеофильных реагентов на α-кетофосфонаты.

Взаимодействие атома фосфора в молекулах дифенилфосфорилметилформиата или (дифенилфосфорил)диметилформамида с титанорганическими реагентами можно объяснить влиянием соседней электронакцепторной карбонильной группы, повышающей его электрофильность. В тоже время при нуклеофильной атаке карбонильной группы атом кислорода фосфорильной группы образует внутримолекулярную координационную связь с атомом титана, что также приводит к разрыву P-C связи.

Таким образом, нами впервые было изучено поведение соединений, содержащих фосфорильную группу в реакциях с титанорганическими соединениями. Было показано, что реакция Кулинковича и ее модификация для амидов карбоновых кислот могут быть использованы для синтеза 1-замещенных и 1,2-дизамещенных фосфорилированных циклопропанолов и циклопропиламинов, но

только, если фосфорильная и карбонильная группы разделены по крайней мере двумя метиленовыми звеньями.

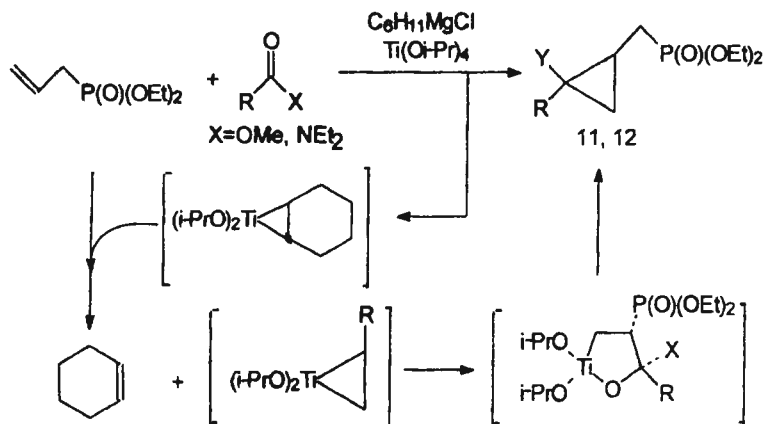
2. Синтез полифункциональных фосфорилированных циклопропанов методом восстановительного взаимодействия алкенилфосфонатов с алкилкарбоксилатами и карбоксиламидами.

Как было показано выше, применение оригинальной методики реакции Кулинковича с целью синтеза различных 1-замещенных и 1,2-дизамещенных фосфорилированных циклопропанов привело к разработке общего удобного метода получения полифункциональных циклопропанов, в том числе содержащих одновременно фосфонатную и гидроксильную или amino-группы. Однако, как уже было отмечено, нам не удалось получить данным методом фосфорилированные циклопропанолы и циклопропиламины, в которых атом фосфора был бы непосредственно соединен с циклопропановым кольцом или отделен от него только одним метиленовым звеном. Однако именно эти соединения представляют большой интерес в плане их дальнейшего использования для органического синтеза, а также с точки зрения влияния атома фосфора на циклопропановое кольцо. Поэтому нами была предпринята попытка расширить данный синтетический метод с целью получения подобных соединений.

Как известно, циклопропанирование по Кулинковичу в любых условиях включает в себя стадию «двойного алкилирования» титанциклопропанового интермедиата, образующегося в результате взаимодействия тетраизопропоксититана и реагента Гриньяра, с последующим отщеплением соответствующего углеводорода. Очевидно, что титанциклопропановый интермедиат может подвергаться обратимому обмену с терминальным алкеном. При этом в циклопропановое кольцо могут быть введены различные заместители, и таким образом могут быть получены различные 1,2-дизамещенные циклопропанолы. Данный подход нами применен для синтеза полифункциональных циклопропиламинов.

Взаимодействием диэтилаллилфосфоната с метиловым эфиром уксусной кислоты или диэтилформамидом и циклогексилмагнийхлоридом в присутствии тетраизопропоксититана получены соответственно 1-метил-2-

(диэтоксифосфорилметил)циклопропанол (11) и 2-(диэтоксифосфорилметил)-циклопропилдиэтиламин (12).



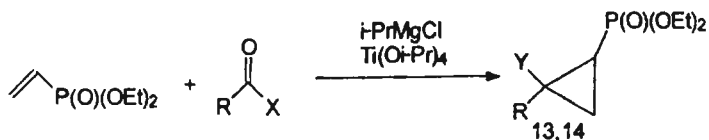
11 : $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{Y} = \text{OH}$;

12 : $\text{R} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{NEt}_2$

Таким образом были получены фосфорилированные циклопропанол (11) и циклопропиламин (12), в которых циклопропановое кольцо отделено от фосфорильной группы одним метиленовым звеном.

Синтезированные вещества (11,12) представляют собой желтоватые масла. В обоих случаях наблюдалось образование смеси двух стереоизомеров, которые были разделены методом колоночной хроматографии и охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , а также ИК-спектрами. Соотношение изомеров для 1-метил-2-(диэтоксифосфонилметил)циклопропанола составляет 3.0:1, для 2-(диэтоксифосфонилметил)циклопропилдиэтиламина - 1.6:1.

Аналогичным способом, исходя из винилфосфонатов, нами были получены фосфорилированные циклопропанол (13) и циклопропиламин (14), в которых фосфорильная группа находится непосредственно у циклопропанового кольца.



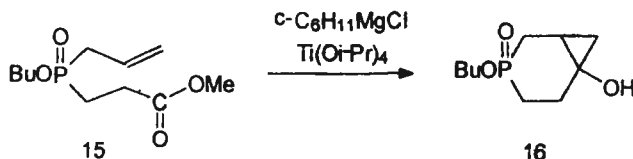
X = OMe, NMe₂

13: R = CH₃, Y = OH;

14: R = H, Y = NMe₂

Продукты (13,14) были получены в виде смеси структурных изомеров, которые не удалось разделить.

Нами также была проведена реакция внутримолекулярного гидроксициклопропанирования метилового эфира 3-(бутоксипропил)-фосфорилпропионовой кислоты (15), в молекуле которой присутствует как терминальная двойная связь, так и сложноэфирная группа. Таким образом был получен 3-оксо-3-бутоксипицикло[4.1]-3-фосфептанол-6 (16).



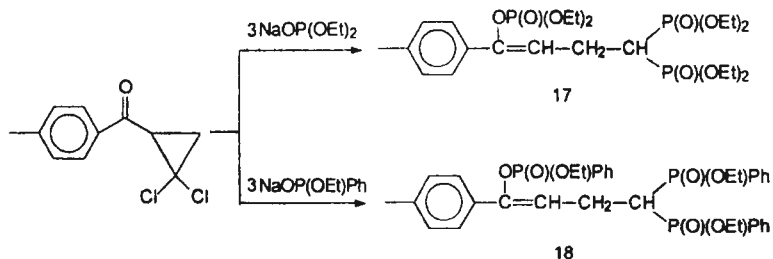
Таким образом, методом восстановительного взаимодействия терминальных олефинов с алкилкарбоксилатами и карбоксиламидами в присутствии тетраизопропоксититана нами были получены полифункциональные циклопропаны, в которых фосфорильный фрагмент отделен от циклопропанового кольца одним метиленовым звеном или непосредственно с ним связан. Эти соединения представляют собой большой интерес с точки зрения их дальнейшего использования в органическом синтезе, например, в качестве исходных реагентов в реакции Виттига-Хорнера и других случаях. Также впервые было осуществлено внутримолекулярное гидроксициклопропанирование фосфорильного соединения с образованием бициклического продукта, содержащего атом фосфора в цикле.

3. Взаимодействие геминальных дихлорциклопропилкетонов с Р-нуклеофилами

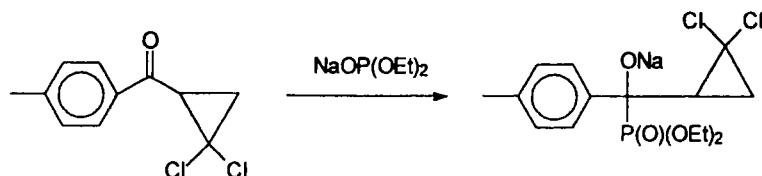
К настоящему времени достаточно хорошо изученным классом органических соединений являются гем-дигалогенциклопропилкетоны. Особое место занимают реакции данных соединений с различными нуклеофильными реагентами. Однако, до сих пор проводились исследования взаимодействия гем-дигалогенциклопропилкетонов только с О-, S- и N-нуклеофилами.

Нами были изучены реакции этого класса соединений с Р-нуклеофильными реагентами на примере взаимодействия пара-толилгем-дихлорциклопропилкетона с фосфористыми и фосфонистыми кислотами, а также с их натриевыми солями. Интерес к данным реакциям обусловлен прежде всего тем, что они представляют собой возможный новый путь синтеза фосфорилированных циклопропанов в случае, если протекают без раскрытия циклопропанового кольца, либо фосфорилированных дигидрофуранов, если реакция протекает с расширением кольца, как, например, взаимодействие гем-дихлорциклопропилкетонов со спиртами и алкоголятами.

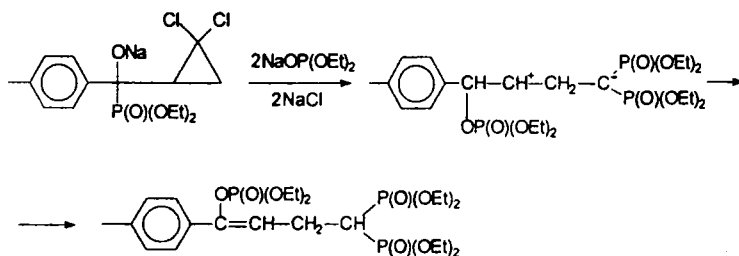
Реакции натриевых солей диэтилфосфита и этилфенилфосфонита с п-толилгем-дихлорциклопропилкетонem протекают с образованием продуктов, которые представляют собой густые масла. Структура полученных соединений была установлена с помощью спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , и ^{31}P , а также ИК-спектра. Было доказано, что реакции протекают с раскрытием циклопропанового кольца и образованием непредельных соединений соответственно (17) и (18):



Варьирование соотношения реагентов в данной реакции позволило предположить следующий путь ее протекания: на первой стадии происходит присоединение натриевой соли по двойной связи карбонильной группы.



Затем продукт реакции Абрамова претерпевает фосфонат-фосфатную или фосфинат-фосфонатную перегруппировку, за которой следует замещение атомов хлора с одновременным раскрытием циклопропанового кольца:

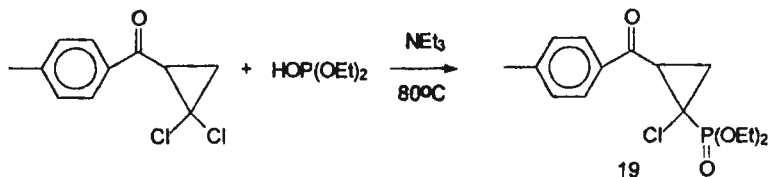


17

Следует также отметить, что производные фенилфосфонистых кислот вступают в подобные реакции труднее и для осуществления с ними выше описанных превращений требуется повышенная температура, в то время, как натриевые соли фосфористых кислот вступают в данное взаимодействие при комнатной температуре и при этом процесс сопровождается выделением энергии.

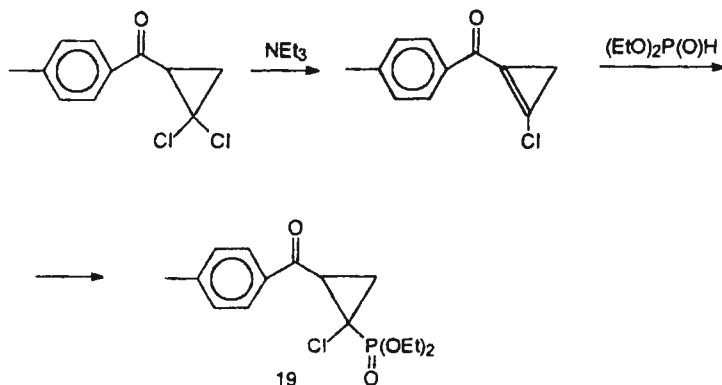
Так как реакции гем-дихлорциклопропилкетона с натриевыми солями гидрофосфорильных соединений проходят с раскрытием циклопропанового кольца, была предпринята попытка осуществить взаимодействие п-толилгем-дихлорциклопропилкетона с диэтилфосфитом в присутствии триэтиламина.

Реакции проводились в бензоле при температуре 80°C. При этом происходит замещение одного атома хлора в циклопропановом кольце на диэтилфосфатную группу с образованием продукта (19).



Использование двукратного избытка диэтилфосфита и триэтиламина также приводит к замещению только одного атома галогена в циклопропановом кольце. Второй же атом хлора не вступает во взаимодействие с диэтилфосфитом даже в более жестких условиях.

Ранее при рассмотрении кинетики взаимодействия диметилфосфита с дихлорацетоном было доказано отсутствие передачи протона между фосфитной формой и третичным амином, содержащимся в реакционной среде (т.е. алкиламины не образуют солей с диалкилфосфитами); в то же время при изучении механизма аналогичных реакций циклопропилкетонов с участием других нуклеофилов по данным изотопного обмена и анализа продуктов реакций в условиях недостатка основания было установлено, что реакции протекают через последовательные стадии отщепления хлористого водорода от циклопропанового кольца и присоединения нуклеофильного реагента. Поэтому можно предположить, что исходный гем-дихлорциклопропилкетон под действием триэтиламина подвергается дегидрохлорированию, а образующийся неспределенный кетон присоединяет гидрофосфорильное соединение по активированной C=C связи.



Таким образом, нами было исследовано взаимодействие п-толилгем-дихлорциклопропилкетона с Р-нуклеофильными реагентами, в результате чего было показано, что данное соединение реагирует с натриевыми солями фосфористой и фенилфосфонистой кислот с раскрытием циклопропанового кольца и образованием ациклических олефинов. В то время как с самими кислотами в присутствии триэтиламина реакция протекает без раскрытия циклопропанового кольца с замещением только одного атома галогена на фосфорсодержащий заместитель.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые методы синтеза неизвестных ранее полифункциональных циклопропанов, а именно: фосфорилированных циклопропанолов и циклопропиламинов, фосфорильная группа и циклопропановое кольцо которых разделены двумя метиленовыми звеньями.
2. В ходе систематического изучения реакции эфиров и амидов фосфорсодержащих карбоновых кислот с реагентами Гриньяра в присутствии тетраизопропоксититана было показано, что в производных фосфорилпропионовой кислоты электрофильность атома углерода карбонильной группы преобладает над электрофильностью атома фосфора фосфорильной группы, в результате чего именно карбонильная группа взаимодействует с металлоорганическими реагентами с образованием С-фосфорилированных циклопропанов. Производные фосфорилуксусной кислоты в данных условиях не вступают в реакцию циклопропанирования в результате повышенной кислотности протонов метиленового звена. Вовлечение в реакцию производных фосфонмуравьиной кислоты приводит к расщеплению Р-С-связи вследствие нуклеофильной атаки как карбонильной, так и фосфорильной группы.
3. Взаимодействием фосфорилированных терминальных олефинов с производными карбоновых кислот под действием реагентов Гриньяра в присутствии тетраизопропоксититана получены новые фосфорилированные циклопропанолы и циклопропиламины, в которых фосфорильная группа либо отделена от циклопропанового кольца одним метиленовым звеном, либо непосредственно с ним связана.

4. Впервые показано, что реакция внутримолекулярного гидроксидциклопропанирования протекает с образованием неизвестных ранее бициклических соединений с атомом фосфора в большем цикле.
5. Впервые изучено взаимодействие *p*-толилгем-дихлорциклопропилкетона с *P*-нуклеофильными реагентами. Было доказано, что *p*-толилгем-дихлорциклопропилкетон взаимодействует с солями фосфористых и фосфонистых кислот с раскрытием циклопропанового кольца, а с самими кислотами в присутствии основания с сохранением кольца и образованием монофосфорилированного производного циклопропилкетона.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Pavlov V., Kurdjukov A., Gazizova V., Shamov G., Baird M., De Meijere A., Kulinkovich O./The developement of a new approaches to the synthesis of polyfunctional phosphorylated cyclopropanes (INTAS 94-428) // International Memorial I.Postovsky Conference.- Programm and abstracts.-, Ekaterinburg, Russia.- 1998.- P. 171.
2. Pavlov V., Gazizova V., Shamov G., Moskva V., Winsel H., De Meijere A., Baird M., Kulinkovich O. / The developement of a new approaches to the synthesis of polyfunctional phosphorylated cyclopropanes // XIV International Conference on Phosphorus Chemistry.- Abstracts.- Cincinnati, Ohio, USA.- 1998.- P. 192.
3. Winsel H., Gazizova V., Kulincovich O.,-Pavlov V., De Meijere A. Facile Preparation of (Phosphorylalkyl)-Functionalized Cyclopropanols and Cyclopropylamines // Synlett.- 1999.- No. 12.- P. 1999-2003.
4. Pavlov V., Gazizova V., Shamov G., Moskva V., Winsel H., De Meijere A., Baird M., Kulinkovich O. The developement of a new approaches to the synthesis of polyfunctional phosphorylated cyclopropanes // Phosph., Sulfur and Silicon.- 1999.- Vol. 144.- P. 1139-1140.
5. Газизова В.В., Хайруллин А.Р., Павлов В.А. / Новые реакции галогенциклопропилкетонов диалкилфосфористой и фенилалкилфосфонистой кислотами // Научная сессия КГТУ.- Аннотации сообщений.- Казань, Россия.- 1999.- С. 20.
6. Газизова В.В. / Синтез полифункциональных фосфорилированных циклопропанов методом восстановительного взаимодействия терминальных олефинов с алкилкарбок-силатами и карбоксиламидами // Международная конференция

молодых ученых и студентов « Актуальные проблемы современной науки».-
Тезисы докладов.- Самара, Россия.- 2000.- С. 22.

7. Газизова В.В., Павлов В.А., Москва В.В. / Новый подход к синтезу полифункциональных фосфорилированных циклопропанов // Научная сессия КГТУ.-
Аннотации сообщений.- Казань, Россия.- 2001.- С. 36.

Соискатель

 В.В.Газизова

Заказ **127**

Тираж 80 экз.

Офсетная лаборатория КГТУ
420015, Казань, К.Маркса, 68

2-